Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwarz

Die Pathogenese der Cholesteatome in den Gaumenmandeln

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Margarete Höpfner
aus Altenburg

1965

8251

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwarz

Die Pathogenese der Cholesteatome in den Gaumenmandeln

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Margarete Höpfner
aus Altenburg

1965

Dekan: Professor Dr. W. SCHULTE

Berichterstatter: Professor Dr. M. SCHWARZ

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Meinem verehrten Onkel

Herrn Helmut Fischer

in Dankbarkeit

gewidmet

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

INHALTSÜBERSICHT

I. EINLEITUNG UND LITERATURÜBERSICHT
Definition des Begriffes "Cholesteatom"

II. MATERIAL UND METHODIK
1. Mikroskopische Untersuchung von 193 Tonsillenpaaren
2. Methode und ihre kritische Betrachtung

III. EIGENE BEOBACHTUNGEN
1. Häufigkeit der Cholesteatome in den Tonsillen
2. Vorkommen bei Geschwistern
3. Histologisches Verhalten
a) Lokalisation
b) Pathologisch-anatomischer Aufbau
c) Metaplasieformen des Kryptenepithels
mit Retikulierung
ohne Retikulierung unverhornt und
mit Verhornung
d) Verhalten zum umgebenden Gewebe

IV. PATHOGENESE DER TONSILLENCHOLESTEATOME
1. Entstehung einer Perlgeschwulst
2. Allgemeines zur Epithelmetaplasie
3. Chronische Tonsillitis als Ursache der Metaplasie des Kryptenepithels
4. Cholesteatombildung in den Tonsillen im Vergleich zum Mittelohrcholesteatom

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547608_0034

I. EINLEITUNG

Definition des Begriffes "Cholesteatom"

Die Kenntnis der Cholesteatome, deren Erforschung in erster Linie von der Otologie ausgegangen ist, reicht bis in die 20iger Jahre des vergangenen Jahrhunderts zurück.

Der Pathologe CRUVEILHIER beschreibt als Erster im Jahre 1828 Fälle von Cholesteatomen im Mittelohr, die er wegen ihrer perlglänzenden weißen Farbe "tumeur perlée" nennt. 1838 prägt Johannes MÜLLER den Begriff "Cholesteatom" für eine geschichtete, perlmuttglänzende Fettgeschwulst, indem er anhand von acht Fällen von der Ansicht ausgeht, daß das zwischen den Schichten der polyedrischen Zellen gelagerte Cholesterin das Wesentliche und Charakteristische der Geschwulst sei, und daß es sich dadurch von anderen Steatomen unterscheide. Diese vermehrte Cholesterinablagerung erklärt formalgenetisch den Namen "Cholesteatom". Dem Aussehen nach wäre die von VIRCHOW (1855) angegebene Bezeichnung "Perlgeschwülste" zutreffender.

Das Charakteristische am Cholesteatom ist pathologisch-anatomisch die aus abgestoßenen, zwiebelschalartig geschichteten Hornlamellen zusammengesetzte Perlgeschwulst. Epithelien besitzen keine eigenen Gefäße, sie sind in ihrer Ernährung auf die bindegewebige Unterlage angewiesen, im Bereich der äußeren Haut auf das Corium. Auf das Cholesteatom bezogen heißt es, daß zur Ernährung der Cholesteatommatrix eine Perimatrix, wie sie das Bindegewebe mit seinen Gefäßen darstellt, vorhanden sein muß. M. SCHWARZ erklärt aufgrund ausführlicher Untersuchungen eines größeren Cholesteatommaterials: "ein Cholesteatom besteht demnach aus der Perlgeschwulst und der Cholesteatomhaut, letztere wiederum aus der Cholesteatommatrix und der -perimatrix" (1962).

Wo überall sind Cholesteatome mit zwiebelschalartig angeordneten Hornmassen von perlmuttartigem Glanz zu finden? Seit Johannes MÜLLER (1838) sind uns Cholesteatome des Mittelohrs bekannt. Gelegentlich wurden Perlgeschwülste auch in den Meningen gefunden. In der Literatur werden Cholesteatome der Schädel- und Wirbelhöhle aufgrund der Annahme epidermaler Keimversprengungen beschrieben. BORST (1923) erwähnt Cholesteatome in den ableitenden Harnwegen. Bei diesen und gelegentlich im Uterus, in der Gallenblase und in der Mamma beobachteten Cholesteatombildungen handele es sich kausalgene-

tisch "um entzündliche Hyperplasien mit epidermaler Metaplasie" (BORST 1923). Die von M. MEYER (1931) und WOLFF (1940) beschriebenen Cholesteatome in den Nasennebenhöhlen sollen im Laufe chronischer Entzündungen entstanden sein. Von GICKELBERGER (1949) werden Cholesteatome der Orbita beschrieben.

1912 fand MOLLIER bei Neugeborenen und im frühesten Kindesalter "cholesteatomartige Bildungen" in den Tonsillen. FOERSTER (1923) bestätigt dies und beschreibt eine "Cholesteatomartige Zyste bei einer drei Wochen alten Frühgeburt" (siehe Abb. 89 Seite 425 in VIRCHOWs Archiv Band 241), die er für eine embryonale Fehlbildung hält.

1926 ist es DIETRICH, der erstmals in der Literatur genaue Untersuchungen über die Gaumenmandeln veröffentlicht. Aufgrund seiner Beobachtungen unterscheidet er in den Tonsillen Cholesteatome als Störungen der Entwicklung, von denen auf "reparativer Grundlage", und betont, daß die "foetalen Schichtungskugeln nicht den cholesteatomartigen Bildungen im Jugend- und Erwachsenenalter gleichzusetzen sind, letztere vielmehr durch einen entzündlichen Reiz hervorgerufen werden".

Von VAUPEL (1950) wird in den "histologischen Studien zur Entwicklung der Gaumenmandel mit Berücksichtigung des Epithels" bestätigt, daß vom dritten Monat an in fast jeder foetalen Tonsille abgeschnürte Epithelstränge vorkommen, die seiner Meinung nach der Atrophie anheim fallen oder "sich zu Epithelkugeln" entwickeln, und erklärt somit die Ausbildung von foetalen Schichtungskugeln als einen natürlichen Vorgang bei der Entwicklung der Krypten.

Der zweite Teil der Beobachtungen von DIETRICH - die Cholesteatombildung in den Tonsillen durch entzündlichen Reiz - und ihre Deutung soll die Aufgab dieser Arbeit sein. Dazu muß hinsichtlich der Pathogenese der Tonsillencholesteatome wegen der Ernährungsverhältnisse, von denen das Wachstum wie die Lebensfähigkeit des geschichteten verhornten Plattenepithels und ebenso der Cholesteatommatrix eindeutig abhängig sind, auf die Eigenschaften des Plattenepithels besonders eingegangen werden.

II. MATERIAL UND METHODIK

1. MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN VON 193 TONSILLENPAAREN

Dieser Arbeit liegen 395 histologische Schnittpräparate von Gaumenmandeln aus der Sammlung der Tübinger Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten aus den Jahren 1958 bis 1965 zugrunde. Sie stammen von 193 Kindern, die wegen chronischer Tonsillitis in der hiesigen Klinik operativ behandelt wurden. 159 waren Geschwister (82 %), davon wieder 66 mal zwei Geschwister (132 Patienten - 68 %) und neun mal drei Geschwister (27 Patienten - 14 %).

Mit Ausnahme von zwei Patienten wurden alle Kinder im Intervallstadium, also erst nach dem Abklingen der akutentzündlichen Erscheinungen der chronischen Tonsillitis operiert.

Bis auf einen 18jährigen handelt es sich um Kinder zwischen 2 1/2 und 14 Jahren; 87 von weiblichem und 106 von männlichem Geschlecht.

Die Gaumenmandeln kamen sofort nach der Operation in Susafixierung (nach Heidenhain), je nach Größe und Dicke der Tonsille bis zu 24 Stunden. Nach der Einbettung in Paraffin wurden je ein Vertikal- und ein Horizontalschnitt von 4 - 5 mμ Schichtdicke durch die Mitte eines Tonsillenpaares angefertigt. Die Färbung erfolgte mit Delafieldschem Hämatoxylin und Eosin. Vereinzelt wurde zusätzlich eine Azan- oder auch Eisen-Hämatoxylinfärbung (nach Heidenhain) verwendet.

2. METHODE UND IHRE KRITISCHE BETRACHTUNG

Cholesteatome wurden verschiedentlich beobachtet. In dieser Arbeit interessieren nur die Cholesteatome, die erstmals DIETRICH (1926) erwähnt, als "Cholesteatombildungen durch entzündlichen Reiz im Jugend- und Erwachsenenalter". Dazu wurde in den Schnittpräparaten zunächst mit dem Lupenmikroskop das Vorkommen von Hornperlen in hyalinisierter Form oder mit zwiebelschalartig geschichteten Hornlamellen geprüft. Bei der angewandten Färbemethode stellten sich die Cholesteatome als helleuchtende Perlen von runder oder ovalärer

Form inmitten des lymphatischen Stromas dar.

Im Folgenden wurden sodann die Präparate mit stärkeren Vergrößerungen genau betrachtet. Dabei galt das Interesse

1. der Lokalisation in den Tonsillen
2. dem pathologisch-anatomischen Feinbau der Perlgeschwülste
3. dem umgebenden Gewebe, d.h. dem Plattenepithel und dem lymphatischen Stroma.

Besondere Aufmerksamkeit wurde dem Plattenepithel an der Tonsillenoberfläche wie in den Krypten geschenkt; dies im Vergleich mit dem Epithel der Cholesteatome, da unter dem Einfluß des immer wiederkehrenden Reizes einer chronischen Tonsillitis die Pathogenese der Cholesteatome in den Gaumenmandeln selbst vermutet wurde.

Wie oben erwähnt, liegen von einem Tonsillenpaar nur je ein Horizontal- und ein Vertikalschnitt vor. Um das zahlenmäßige Vorkommen der Cholesteatome in jeder Tonsille zu erfassen, müßten naturgemäß Serienschnitte durch jeweils das ganze Organ gelegt werden. Das ist nicht durchführbar.

Somit können die in Prozenten ausgedrückten Ergebnisse der Beobachtungen nur einen ungefähren Anhalt für die Häufigkeit von Cholesteatomen in den Gaumenmandeln abgeben.

III. EIGENE BEOBACHTUNGEN

1. HÄUFIGKEIT DER CHOLESTEATOME IN DEN GAUMENMANDELN

In den Tonsillen fanden sich Cholesteatome bei 32 Patienten; das sind 10,66 %. Bei 15 Patienten wurde nur jeweils ein Cholesteatom angetroffen (47 %), bei zehn Patienten zwei Cholesteatome (31 %) und bei fünf Patienten drei Cholesteatome (16 %). Zwei Tonsillen ließen mehr als drei Cholesteatome in einem histologischen Schnitt erkennen.

Auf das Alter bezogen zeigten sich Cholesteatome vom dritten bis zum elften Lebensjahr, also in jedem Alter.

Bevorzugt waren, in der Reihenfolge der Häufigkeit, das siebente, fünfte und zehnte Lebensjahr, das heißt:

19,4 % aller Cholesteatomträger waren im 5. Lebensjahr
22,6 % " " " " 7. "
16,3 % " " " " 10. "

Jenseits des 11. Lebensjahres wurden keine Cholesteatome angetroffen.

Im Einzelnen war die Altersaufteilung folgendermaßen:

von	19	Patienten	im	3.	Lebensjahr	hatten	2	Cholesteatome	(16 %)
"	27	"	"	4.	"	"	4	"	(14,5 %)
"	28	"	"	5.	"	"	6	"	(21 %)
"	21	"	"	6.	"	"	2	"	(9 %)
"	32	"	"	7.	"	"	7	"	(22 %)
"	21	"	"	8.	"	"	4	"	(19 %)
"	15	"	"	10.	"	"	5	"	(33 %)
"	9	"	"	11.	"	"	1	"	(11 %)

Bei insgesamt 86 Mädchen wurden 15 Cholesteatome gefunden (17,3 %), bei insgesamt 107 Knaben 17 Cholesteatome (15,9 %). Ein geschlechtsverschiedenes Verhalten liegt also nicht vor.

2. VORKOMMEN BEI GESCHWISTERN

Es hat sich hier die günstige Gelegenheit ergeben, ganze Geschwisterreihen zu vergleichen, um die Frage zu beantworten, ob ein Erbmoment für die Cholesteatomentstehung in den Gaumenmandeln entscheidend ist. Von 193 Tonsillenpaaren stammen 34 von Einzelkindern (17 %), 159 (83 %) aus Familien, von denen sich zur gleichen Zeit mehrere Kinder der Operation unterzogen haben, davon 132 Kinder (68 %) aus Familien, von denen gleichzeitig zwei Geschwister tonsillektomiert wurden. In 14 Fällen (7,3 %) wurden nur bei einem Kind Cholesteatome beobachtet, vier mal hatten beide Geschwister Cholesteatome (2 %). Dagegen konnte bei 96 Geschwistern (49,7 %) k e i n Cholesteatom beobachtet werden.

In einer weiteren Gruppe von drei Geschwistern, in neun Fällen, ließen sich nur einmal Cholesteatome bei zwei von drei Geschwistern beobachten, während im übrigen bei allen drei Geschwistern kein Cholesteatom (88,9 %) zu finden war.

Also zeigt sich das Cholesteatom bei Geschwistern ganz unerwarteterweise in 7 % nur bei einem und in 2 % bei beiden Geschwistern.

Da von Vererbung erst gesprochen werden kann, wenn ein Merkmal bei Geschwistern mindestens in 30 % beobachtet wird, ist für die Cholesteatomentstehung in den Tonsillen ein Erbfaktor nicht anzunehmen.

3. HISTOLOGISCHES VERHALTEN

a) Lokalisation

Bei der Durchmusterung der histologischen Schnitte wurden Cholesteatome vorwiegend in der Tiefe der Tonsille beobachtet (Abb. 1), jedoch auch dicht unter der Tonsillenoberfläche (Abb. 2). Diese wechselnde Lokalisation erklärt sich aus der Lage der Cholesteatome am Kryptenboden und der weiten Verzweigung des Kryptensystems von der Tonsillenoberfläche zur Kapsel hin. Wir fanden vorwiegend nur ein Cholesteatom je Präparat. Waren mehrere Cholesteatome dicht nebeneinander zu erkennen (Abb. 1 oben), so konnte ein Schrägschnitt vorliegen, der zu einer Täuschung veranlaßte.

In Form und Größe verhielten sich die Cholesteatome recht unterschiedlich (Abb. 2 und Abb. 3). Neben allerkleinsten Perlgeschwülsten von ovalärer Form

(Abb. 4) fanden sich völlig runde von der Größe eines Follikels. FIORETTI (1961) beobachtete einen Durchmesser von 35 bis 100 Mikren; unsere Cholesteatome waren zum Teil wesentlich größer (Abb. 1). Die überwiegende Mehrzahl hatte die Größe von drei bis vier (Abb. 5) und mehr Follikeln (Abb. 6). Sie können sogar so groß sein, daß sie über die Hälfte einer Tonsille einnehmen.

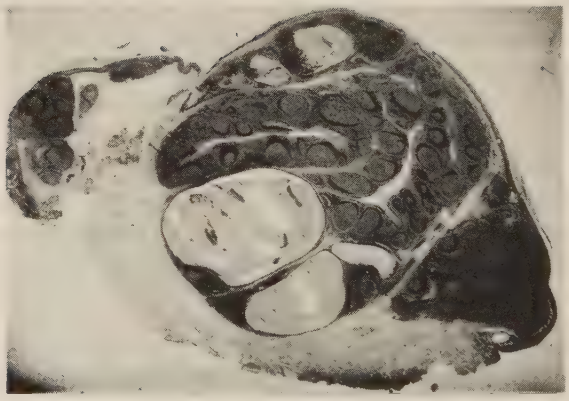

Abbildung 1 (73/64):
Mehrere Cholesteatome in Tonsille, davon nehmen die beiden größten etwa 1/4 der gesamten Tonsille ein. Lokalisation vorwiegend in der Tiefe. Oben: ein Cholesteatom, das dreimal angeschnitten wurde.

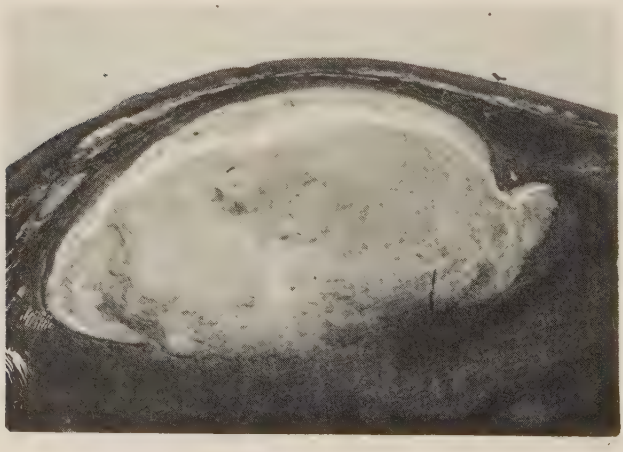

Abbildung 2 (32/64):
Sehr großes Cholesteatom, dicht unter der Tonsillenoberfläche

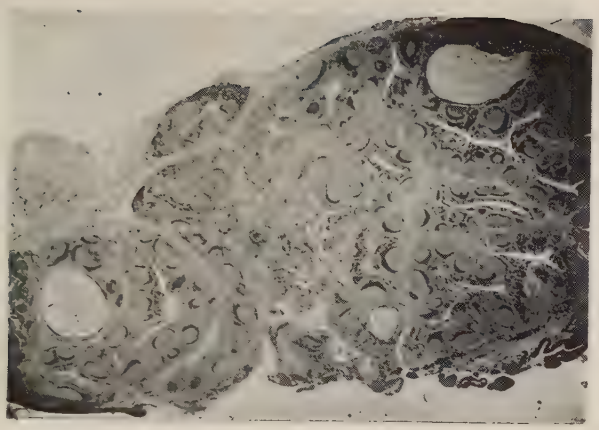

Abbildung 3 (95/61):
3 Cholesteatome von unterschiedlicher Größe und Form

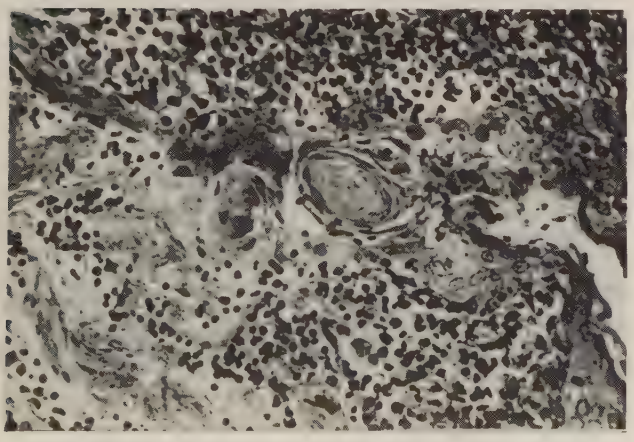

Abbildung 4 (5/62):
Kleine Perlgeschwulst in einer Kryptennische bei chronischer Tonsillitis. Umschriebene Metaplasie des Kryptenepithels

Abbildung 5 (48/61):
Größenvergleich des Cholesteatoms zur Größe der Follikel

Abbildung 6 (95/61):
Sehr großes Cholesteatom. Keine Hornlamellen zu erkennen.

b) Pathologisch-anatomischer Aufbau

Wie schon in der Einleitung genannt, besteht ein Cholesteatom aus der Cholesteatomhaut und der Perlgeschwulst. Letztere setzt sich aus zwiebelschalartig geschichteten Hornlamellen (Abb. 7) zusammen, die 1855 VIRCHOW schon beschrieben hatte, und wie sie insbesondere im Mittelohr anzutreffen sind. Im Zentrum der konzentrisch geschichteten Hornlamellen sind deutlich erkennbare Cholesterinkristalle eingelagert (Abb. 7 und Abb. 8). Sie sind nach LETTERER (1953) eine Stoffwechselschlacke, die auf den Zerfall der Epithellamellen unter Luftabschluß zurückgeführt wird.

Die Cholesteatomhaut, von der die Perlgeschwulst ausgeht, wird vom Kryptenepithel gebildet. Das Kryptenepithel in gesunden Tonsillen ist ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel, das unter dem stratum basale von einer sehr dünnen bindegewebigen Membran mit guter Gefäßversorgung gegen das lymphatische Stroma begrenzt wird. Die eigentliche Epithellage besteht aus mehreren Schichten rundlichkubischer Zellen, die von der Keimschicht, dem stratum germinativum, gebildet werden.

In unseren Tonsillen konnte beobachtet werden, daß sich das mehrschichtige Plattenepithel, soweit es zur Matrix eines Cholesteatoms geworden ist, charakteristisch verändert hat. Es ließen sich drei Kennzeichen der Plattenepithelmetaplasie im Feinbau der Cholesteatommatrix beobachten, die in Abb. 9 und Abb. 10 im Vergleich des unverhornten Plattenepithels an der Tonsillenoberfläche mit der Plattenepithelmetaplasie des Kryptenepithels deutlich zu erkennen sind:

1. Wir vermissen die gut ausgebildeten Papillen der Basalzellschicht, stattdessen erscheint das stratum germinativum eher glatt ausgezogen und langgestreckt, es senkt sich nicht papillenförmig in das umgebende lymphatische Stroma ein.

2. Die breite Lage des stratum spinosum ist viel schmaler, die Stachelzellen zeigen nicht mehr runde, sondern schon in den untersten Schichten eine kubisch bis langgestreckte Form.

3. Die oberflächlichen Zellschichten werden lamellenförmig und zum Teil kernlos abgestoßen.

Demnach können die Hornlamellen, die in der Perlgeschwulst vorkommen, nur von einem metaplastisch ungewandelten Kryptenepithel stammen (Abb. 7).

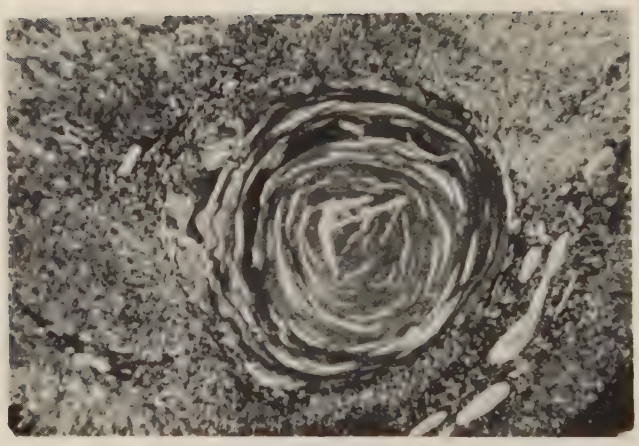

Abbildung 7 (11/61):
Perlgeschwulst bei chronischer Tonsillitis. Zwiebelschalartig geschichtete Hornlamellen in quergetroffener Krypte. Cholesterinkristalle. Entzündliches lymphatisches Stroma (Gefäße erweitert und stark gefüllt)

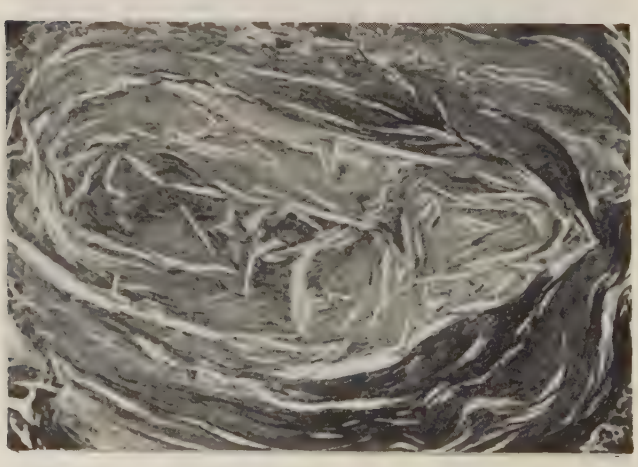

Abbildung 8 (48/61):
Konzentrische Anordnung der Hornlamellen, Cholesterinkristalle

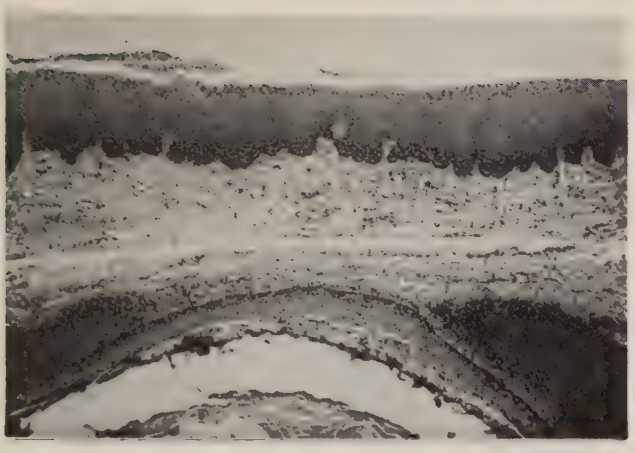

Abbildung 9 (107/63):
Unverhorntes geschichtetes Plattenepithel der Tonsillenoberfläche, im Vergleich dazu metaplastisches Plattenepithel eines dicht unter der Tonsillenoberfläche gelegenen Cholesteatoms

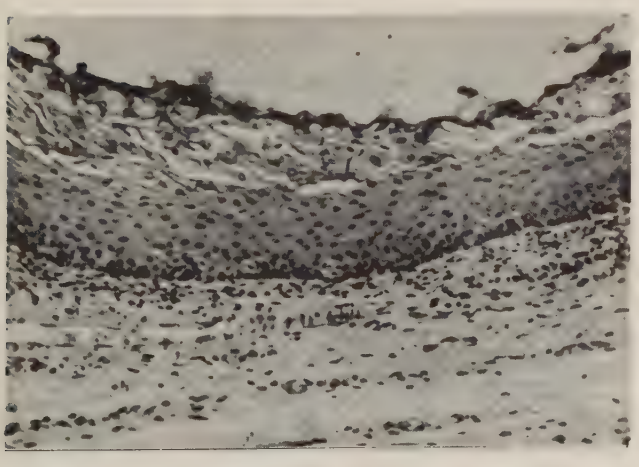

Abbildung 10 (107/63):
Stärkere Vergrößerung aus Abb. 10 im Gebiet des Cholesteatoms. Plattenepithelmetaplasie des Kryptenepithels

Wie unsere Beobachtungen ergaben, zeigte das metaplastische Plattenepithel zuweilen noch eine Retikulierung, in anderen Fällen keine solche, sondern nur eine Epithelmetaplasie, zum Teil unverhornt und zum Teil mit Hornlamellenbildung. Wir müssen daher verschiedene Formen der Metaplasie des Kryptenepithels unterscheiden.

c) Metaplasieformen des Kryptenepithels

A. Epithelmetaplasie mit Retikulierung

Das Kryptenepithel in gesunden Tonsillen zeigt an umschriebenen Stellen eine wechselnde Verdickung und Auflockerung, die STOEHR (1890) als "Badeschwammstruktur" und UFFENORDE (1911) als "Saugadernetz" bezeichnete. Die netzartige Auflösung des Epithels wird durch die Einlagerung von Lymphozyten, Plasmazellen und gruppenweise wie einzeln auftretenden Leukozyten zwischen den Epithelzellen bedingt. Diese "Retikulierung" beschränkt sich in der nicht entzündeten Tonsille auf die Epithelabschnitte über den Follikeln (DIETRICH 1922; FOERSTER 1923; EIGLER 1952; SCHWARZ 1953 u.a.). In unseren Tonsillen wurde in der Umgebung der Perlgeschwulst, mehr oder weniger hervortretend, eine weitgehende Retikulierung des gesamten Kryptenepithels beobachtet (Abb. 11). Durch die Retikulierung ist der festgefügte Zellverband so stark aufgelockert, daß die zwischen den Maschen des Epithels liegenden Lymphozyten, Plasmazellen und Leukozyten in erheblicher Anzahl den Eindruck eines "Granulationsgewebes" (SCHWARZ, 1953) erwecken, von denen die Hornlamellen abgestoßen werden und eine Perlgeschwulst bilden.

B. Epithelmetaplasie ohne Retikulierung

Die Cholesteatome aus einer Plattenepithelmetaplasie ohne Retikulierung lassen sich unterteilen in Perlgeschwülste ohne Hornlamellenbildung und solche mit.

Die Abbildung 12 zeigt ein Cholesteatom, dessen Matrix ohne Retikulierung und vorwiegend ohne Verhornung ist, somit die Metaplasieform B_1 darstellt.

Wir konnten jedoch auch Cholesteatome beobachten mit metaplastischem Plattenepithel ohne eine Retikulierung, während eine Verhornung bereits eingetreten ist (Metaplasieform B_2). Die ovalen Zellen des niedrigen stratum spinosum, ausgehend vom langgestreckten papillenlosen stratum germinativum, stoßen sich oberflächlich als Hornlamellen ab (Abb. 13).

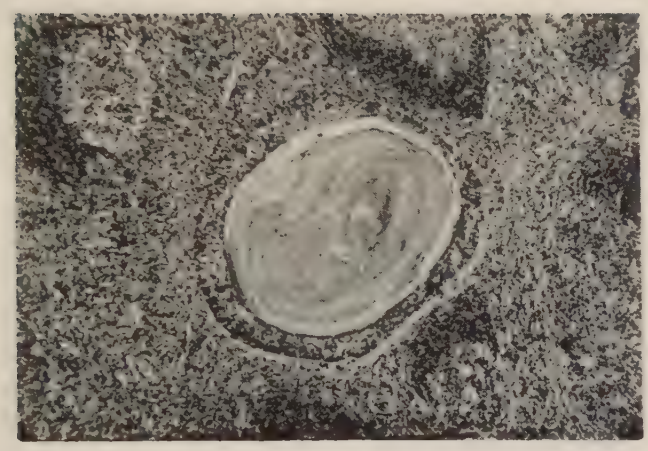

Abbildung 11 (104/64):
Plattenepithelmetaplasie mit Retikulierung (Form A)
Hornlamellen können hier nur von einem metaplastisch umgewandelten Kryptenepithel stammen

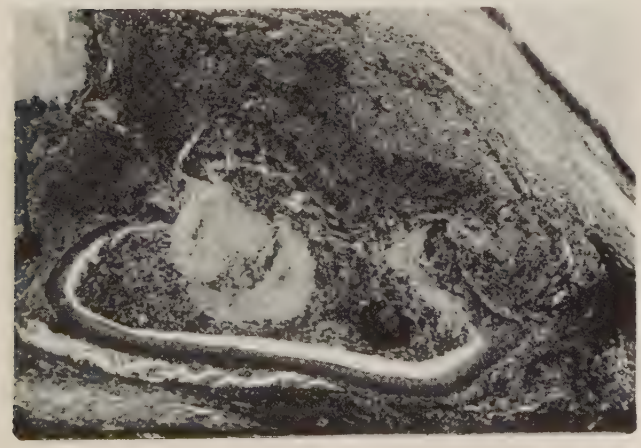

Abbildung 12 (73/64):
Epithelmetaplasie ohne Retikulierung, ohne Verhornung (Form B_1)

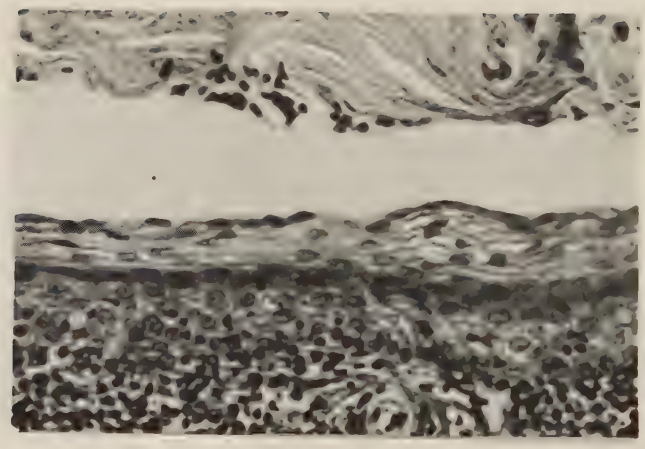

Abbildung 13 (86/63):
Kryptenepithelmetaplasie ohne Retikulierung, mit Verhornung (Form B_2)

Abbildung 14 (32/64):
Metaplasieform B_1. Inmitten des Epitehls eine umschriebene Retikulierung. Abgestoßene Zellen unverhornt, kernhaltig.

Die Neigung zur Retikulierung kann auch trotz einer Metaplasie des Kryptenepithels erhalten bleiben, das zeigt die Abbildung 14.

In den Tonsillencholesteatomen sind demnach folgende Formen der Metaplasie des Kryptenepithels zu unterscheiden:

Form A : Epithelmetaplasie mit Retikulierung
Form B : Epithelmetaplasie ohne Retikulierung
B_1 unverhornt
B_2 mit Hornlamellenbildung

d) Verhalten zum umgebenden Gewebe

Bei den bisher beschriebenen Cholesteatomen war die Perlgeschwulst ringsum von Plattenepithel umgeben.

Vielfach ließ sich jedoch beobachten, daß die Cholesteatommatrix teilweise oder ganz fehlte (Abb. 15). Die Erklärung liegt im Folgenden:
Durch ständigen Nachschub aus dem stratum basale und der Abschuppung der oberflächlichen Zellschichten radiär zum Kryptenlumen kommt es, infolge des räumlich begrenzten Fassungsvermögens am Kryptenboden, zu einer exzentrischen Druckwirkung der Perlgeschwulst. Dadurch wird nicht nur die Cholesteatommatrix teilweise oder ganz nekrotisch, sondern auch der zarte bindegewebige Grenzsaum zum lymphatischen Gewebe hin, d.h. die Perimatrix. Die Erklärung der Drucknekrose liegt in den ständig gebildeten und abgestoßenen Hornlamellen, die im Laufe der Zeit die Perlgeschwulst vergrößern und sich raumbeanspruchend auf die Nachbarschaft auswirken. Die dadurch bedingte exzentrische Druckwirkung führt zur Nekrose der Cholesteatommatrix. Dies ist bei der Metaplasieform A (mit Retikulierung, Abb. 15), als auch bei der Form B (ohne Retikulierung, Abb. 16) zu beobachten.

Die Abbildung 17 zeigt neben einer sehr starken Retikulierung des Kryptenepithels, daß die Hornmassen mit dem umgebenden lymphatischen Gewebe Kontakt haben. Wahrscheinlich handelt es sich um Hornlamellen, die durch den exzentrischen Druck aus der Perlgeschwulst in benachbartes retikuliertes Epithel hineingedrängt werden.

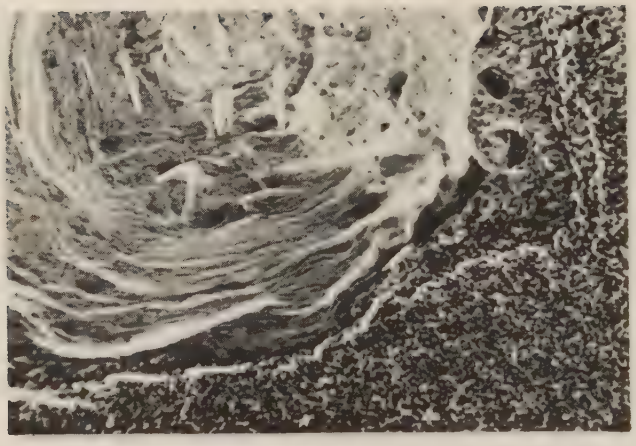

Abbildung 15 (34/64):
Drucknekrose der Cholesteatommatrix. In rechter Bildhälfte Metaplasieform A (mit Retikulierung) Hornlamellen liegen dicht am lymphatischen Stroma

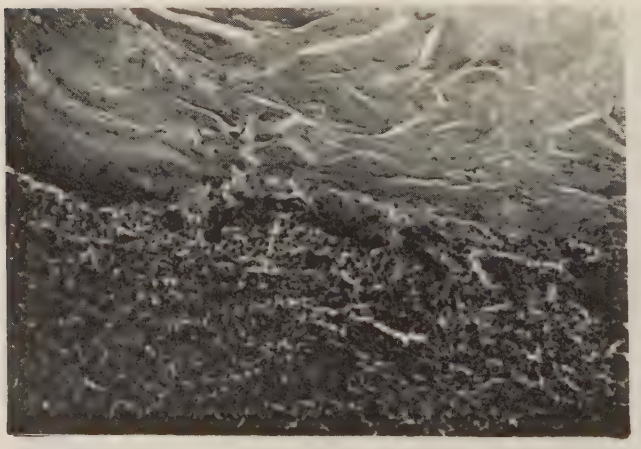

Abbildung 16 (32/64):
Cholesteatommatrix der Metaplasieform B_1 durch Drucknekrose atrophisch

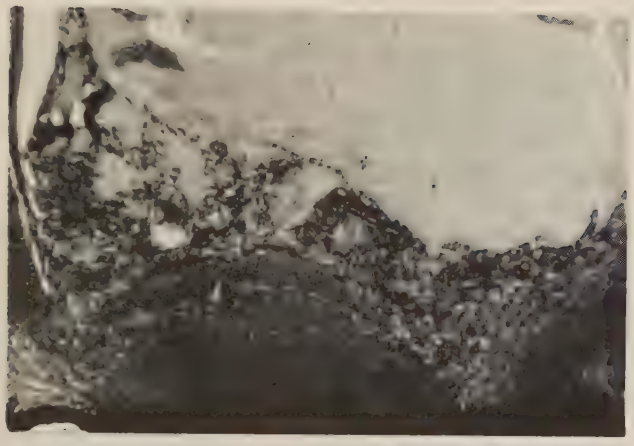

Abbildung 17 (32/64):
Starke Retikulierung mit hineingedrängten Hornmassen

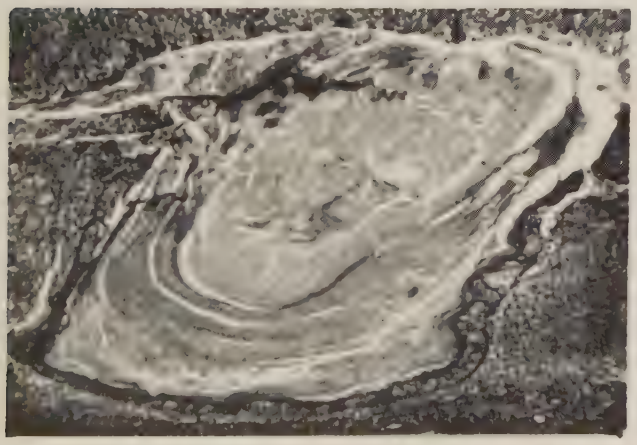

Abbildung 18 (31/61):
Cholesteatom am Kryptenboden (Längsschnitt einer Krypte). Kryptenöffnung in linker Bildhälfte

IV. PATHOGENESE DER TONSILLENCHOLESTEATOME

1. DIE ENTSTEHUNG EINER PERLGESCHWULST

Nach DIETRICH (1922) kann es bei einer chronischen Entzündung der Tonsillen durch die verstärkte Abschuppung der oberflächlichen Zellschichten, der "Desquamation", "zu einer vollständigen Abschnürung von Teilen der Krypte kommen und zu einer Ausfüllung mit abgeschuppten Epithelien unter Beimengung von Cholesterin". So entsteht zwar eine Epithelperle, jedoch keine Perlgeschwulst.

Bei allen unseren Cholesteatomen fand sich - wie nicht anders zu erwarten - eine Metaplasie des unverhornten Kryptenepithels zu verhorntem Plattenepithel. Die von dem metaplastischen Kryptenepithel abgestoßenen Hornlamellen sammeln sich am Boden der Krypte und werden durch den ständigen Nachschub von weiteren Epithellamellen radiär in Richtung auf das Kryptenlumen zusammengedrängt. Somit erklärt sich die Entstehung einer Perlgeschwulst aus zwiebelschalartig geschichteten Hornlamellen, die (nach HABERMANN 1884; ZERONI 1897; KRIEG 1924; LANGE 1925; EIGLER 1947; RÜEDI 1959; M.SCHWARZ 1962 u.a.) das natürliche Produkt des verhornten Plattenepithels ist.

Bei einer im Längsschnitt getroffenen Krypte (Abb. 18) läßt sich dieser Vorgang gut beobachten.

Voraussetzung für jede Art von Cholesteatombildung ist die orthisch-repetierende Regeneration des Plattenepithels. Seiner Wachstumsenergie kommt ein entscheidender Einfluß auf die Größenzunahme des Cholesteatoms zu. Das Plattenepithel der Krypten hat seinen Charakter dementsprechend verändert, falls sich in den Tonsillen ein Cholesteatom entwickelt, es ist metaplastisch. Was wir unter dem Begriff "Metaplasie" verstehen, soll im Folgenden ausgeführt werden.

2. ALLGEMEINES ZUR EPITHELMETAPLASIE

Infolge einer veränderten Beanspruchung kann sich bekanntlich die Struktur eines Gewebes wie von Zellen wandeln.

Ein fertig ausdifferenziertes Gewebe vermag in morphologischer wie funktioneller Hinsicht einen anderen Gewebscharakter anzunehmen. Derartige Vorgänge werden unter dem Begriff der Metaplasie zusammengefaßt, wobei sich die Qualität der Zellen derart abändert, daß sie an Stellen in Erscheinung treten, wo sie normalerweise nicht vorkommen.

Die Metaplasie betrifft die Zellen und ihre Differenzierung, sie ist nur an Wechselgeweben, denen das intermitotische Wachstum eigen ist, möglich (LETTERER 1953). Die Veranlassung zu metaplastischen Prozessen wird durch eine Veränderung der Lebensverhältnisse der Zellen bedingt (BORST), wie es bei der chronischen Entzündung zu erwarten ist.

VIRCHOW (1871) war der Meinung, daß Zellen eines bestimmten Differenzierungstyps noch die Fähigkeit besitzen, sich umzudifferenzieren, also "unter der Persistenz der Zelle" aus einer Differenzierungsart in eine andere überzugehen. Diesen Vorgang bezeichnete er als direkte Metaplasie.

Nach SCHRIDDE (1909) kann die Umwandlung einer differenzierten Zelle in eine verwandte, andersartig differenzierte Zelle erst dann stattfinden, wenn die betreffenden Zellen durch eine Entdifferenzierung jene Potenzen zurückgewinnen, die sie im Verlauf ihrer normalen Entwicklung verloren haben.

FISCHER-WASELS (1927) hat dagegen bereits dargelegt, daß eine Rückgewinnung von Potenzen durch Entdifferenzierung sehr unwahrscheinlich ist. Er nahm an, daß bei den echten Metaplasien keine Rückdifferenzierung stattfindet, sondern bereits vorhandene, schlummernde Potenzen (DRIESCH) in den Stamm- oder Keimzellen durch entsprechende Änderung des Zellmilieus geweckt werden und zu einer ortsungewöhnlichen Differenzierung Anlaß geben. Nach BORST (1923) und LETTERER (1959) kann eine Metaplasie für den Bereich des Epithels nur dahin verstanden werden, falls die autochtone, ausdifferenzierte Zelle zugrunde geht und sich aus den sogenannten Differenzierungszonen des Epithels neue Zellen mit einer andersartigen Differenzierung entwickeln. Für diesen Vorgang der Regeneration mit Umdifferenzierung, wie er bei allen echten Epithelmetaplasien vorkommt, wurde der Begriff indirekte Metaplasie geprägt (Beispiele: Umwandlung des Plattenepithels der Vagina bei der Ratte während der Gravidität zu Zylinderepithel und post partum wieder "Rückwandlung" zu Plattenepithel; seröse Deckzellen in drüsige Formationen; Zylinder-

epithel in mehrschichtiges Plattenepithel (siehe Abb. 467 LETTERER S. 535).

Eine Metaplasie wurde (LINZBACH 1955) bisher nur an Wechselgeweben, wie sie die Gewebe der inneren und äußeren epithelialen Oberflächen, die blutbildenden Gewebe und die Stützgewebe darstellen, beobachtet, deren Stammzellen zeitlebens ihre mitotische Teilungsbereitschaft beibehalten. Die Abkömmlinge der Stammzellen sind aber im Verlauf der Mauserung einem fortschreitenden Reifungs- und Differenzierungsprozeß unterworfen, der sich auf ein oder mehrere Zellgenerationen beziehen kann. Dieser permanente Differenzierungsablauf innerhalb der einzelnen Wechselgewebe ist bei der Metaplasie verändert.

LINZBACH (1955) beschreibt ferner den Vorgang der Metaplasie im einzelnen folgendermaßen: "Durch einen chronischen Reiz, der entzündlicher, mechanischer oder chemischer Natur sein kann, gehen die ausdifferenzierten und an sich schon kurzlebigen Endglieder der betreffenden Zellreihen in vermehrtem Maße zugrunde. Diese erhöhte Absterbequote wird zunächst durch einen quantitativen Anpassungsvorgang, infolge eines vermehrten regenerativen Zellersatzes der Keim- oder Stammzellen, im Sinne einer kompensatorischen Hyperplasie, wettgemacht. Erst später folgt der quantitativen Anpassung eine qualitative, mit einer andersartigen Differenzierung der Abkömmlinge der Stammzellen. So wandelt sich also die zuerst bestehende, quantitative Verschiebung des Gewebegleichgewichts in ein qualitativ anderes Gewebsgleichgewicht, und somit entsprechen die Vorgänge bei der Metaplasie grundsätzlich den Regeln der Gleichgewichtsbiologie des normalen und krankhaften Wachstums".

HERXHEIMER (1913) und FISCHER-WASELS (1927) haben bereits gezeigt, daß die Vorgänge bei der Metaplasie nicht dem urtümlichen Inhalt der Begriffe direkter und indirekter Metaplasien entsprechen. Da solche Umwandlungen einer differenzierten Zelle in eine anders differenzierte Zelle meist im Gefolge einer langdauernden vermehrten und gestörten Regeneration auftreten, spricht FISCHER-WASELS (1927) von sogenannter "regeneratorischer" Metaplasie und führt dazu die heterotope Knochenbildung (näher beschrieben bei MASSHOFF (1955) und die Plattenepithelmetaplasie an. Beispiele in der Literatur finden wir am häufigsten bei den Plattenepithelmetaplasien der Luftwege, die meist im Gefolge chronisch entzündlicher Prozesse beobachtet werden (insbesondere bei allen Formen der chronischen Bronchitis). Während es bei Kindern infolge chronischer Bronchitis durch echte Plattenepithelmetaplasie zu Bronchiektasen kommt, sind dieselben bei Erwachsenen infolge Asbestosis oder Silikose und dann erst chronischer Bronchitis, sowie die Plattenepithelmetaplasie bei Tuberkulose im Bereich von Kavernen falsche Metaplasien oder "Pseudometaplasien",

also reine Anpassungsvorgänge ohne Änderung des Differenzierungszustandes der Zellen, hervorgerufen durch schwerste interstitielle Blut- und Lymphzirkulationsstörungen. Es sind nach BRACK (1926) "durch Gewebsverschiebung entstandene Epithelveränderungen".

Als Ursache für echte Epithelmetaplasien kommen nur circumscripte chronische Entzündungen des Epithels infrage.

Beispiele aus der Literatur sind folgende:

1. Gut erhaltenes Respirationsepithel wird in kubisches und weiter in Plattenepithel umgewandelt, wobei es zur echten Verhornung und zur Bildung von Hornperlen kommt (bei den Bronchiektasen des Kindes).
2. Nicht verhornendes Plattenepithel wandelt sich in der Cauda des Nebenhodens in verhornendes Plattenepithel um (KONSCHEGG 1955).

Das mehrschichtige nicht verhornende Plattenepithel, das als Schutzepithel außer Mundhöhle, Pharynx und Tonsillen, Oesophagus, Anus, Vagina und Teile der Harnröhre auskleidet, verhält sich bezüglich der Regeneration ebenso wie das Epithel der Oberhaut (MASSHOFF 1955). Aus der basalen, intermitotische Zellen enthaltenden Schicht erfolgt nach einem Volumenwachstum und intermitotischer Teilung der ständige Zellnachschub. An den obengenannten Schleimhäuten mit geschichtetem Plattenepithel fehlt die eigentliche Verhornung. Nach MASSHOFF (1955) ist die "Keratinisation keine einfache Degeneration, sie ist keine Folge einer schlechten Ernährung oder einer Eintrocknung; sondern beruht auf anlagemäßigen Entwicklungspotenzen der Zelle".

Unter bestimmten Umständen, wie bei dem fortwährenden Reizzustand einer chronischen Tonsillitis, können infolge Plattenepithelmetaplasien auch von den obengenannten Schleimhäuten "mächtige Hornmassen produziert werden, die sich zu geschwulstartigen Bildungen anhäufen und infolge Cholesterinablagerung Perlmutterglanz aufweisen können (Perlgeschwülste, Cholesteatome)" (v.GIERKE 1923).

Daß auch sonst versprengtes Plattenepithel (Dermoide, Teratome) Hornsubstanz produzieren kann, ist bekannt.

Schließlich produzieren auch vom Plattenepithel ausgehende Krebse Hornzellen (GIERKE 1923).

Die Metaplasie des unverhornten Kryptenepithels zu geschichtetem verhornten Plattenepithel an der Tonsilla palatina geht wie folgt vor sich:

3. DIE CHRONISCHE TONSILLITIS ALS URSACHE DER METAPLASIE DES KRYPTENEPITHELS

Wie oben genannt, erfährt das unverhornte mehrschichtige Plattenepithel je nach Lage und funktioneller Beanspruchung einen mannigfachen Wechsel seiner Gesamtform. Vom stratum germinativum geht sowohl das normale wie das pathologische Wachstum des Plattenepithels aus. Ohne Zweifel ist das von Lymphozyten durchsetzte Epithel und das subepitheliale lymphatische Gewebe der Tonsilla palatina in fortwährender Umgestaltung begriffen. Hierfür sprechen die abgestoßenen Epithelzellen, Lymphozyten und Leukozyten innerhalb der Krypten. Häufig sind die Zellen im Zerfall begriffen und erscheinen beim Lebenden als weißliche nekrotische Massen unter der Bezeichnung "Mandelpfröpfe" an der Oberfläche der Tonsille (siehe Abb. 310 S. 316 im STÖHR).

Wie DIETRICH (1922) erklärt, besteht die Ausheilung einer Tonsillitis in einer degenerativen Epithelvermehrung und einer verstärkten Durchsetzung des Epithels mit Lymphozyten.

Bei einem veränderten Regenerationsablauf, wie er sich bei dem chronischen Reizzustand der Tonsillen einstellt, erfolgt entsprechend den oben genannten Vorgängen der Metaplasie eine Veränderung der Gewebsform des Plattenepithels. So stellt sich aus der indifferenten Keimschicht des Kryptenepithels eine erhebliche Steigerung der Epithelvermehrung ein mit der Folge einer Epithelabstoßung die zu einer hornartigen Schuppenbildung führt. UNNA spricht von einer Parakeratose, da sich keine Keratohyalinkörnchen nachweisen lassen, sondern "nur eine hornartige Umwandlung der abgestoßenen Epithelzellen besteht" (DIETRICH 1922).

Wie im Abschnitt über die "Metaplasieformen des Kryptenepithels" (III/3c) beschrieben, läßt sich bei den zur Untersuchung vorliegenden Präparaten die Entstehung der Perlgeschwulst aus Hornlamellen beobachten. Es muß sich demnach das geschichtete unverhornte Kryptenepithel in ein metaplastisch geschichtetes verhorntes Plattenepithel umgewandelt haben. Die Ursache für diese Umwandlung ist in der chronischen Tonsillitis zu suchen.

Alle unsere Präparate bestätigen diese Auffassung. Sie lassen am Epithel, als auch im lymphatischen Stroma die Veränderungen einer chronischen Tonsillitis erkennen. Im lymphatischen Stroma sind neben schwieligen Bindegewebszügen und Follikelnarben, als Ausdruck der Ausheilungsvorgänge, Gefäßneubildungen und eine verminderte Anzahl von Follikeln sowie nur unklar zu unterscheidende Keim- und Reaktionszentren, - also nicht voll ausgebildete Follikel - als Kennzeichen eines chronischen Reizzustandes der Tonsille, zu beobachten.

4. CHOLESTEATOMBILDUNG IN DEN TONSILLEN IM VERGLEICH ZUM MITTELOHRCHOLESTEATOM

Die Cholesteatome in den Tonsillen gleichen in ihrem pathologisch-anatomischen Aufbau völlig denen des Mittelohres, bestehen also ebenso aus einer Perlgeschwulst, die von einer Cholesteatomhaut umgeben wird. Diese setzt sich aus der Matrix, der Keimschicht des verhornten Plattenepithels und der Perimatrix, einem zarten bindegewebigen Grenzsaum zusammen.

Die erste Ursache einer Perlgeschwulst liegt im Verhalten des Plattenepithels (SCHWARZ 1962). Die Entstehung der Tonsillencholesteatome verhält sich indessen durchaus anders als die der Cholesteatome im Mittelohr.

Das Tonsillencholesteatom geht aus einer Metaplasie des Kryptenepithels hervor; das Mittelohrcholesteatom aus einem flächenhaften oder pathisch-papillären Einwachsen des Plattenepithels in die Paukenhöhle. In beiden Fällen entscheidet in gleicher Weise die Verhaltung der Hornlamellen am Ort ihrer Entstehung; durch ihre räumlich behinderte Abstoßung kommt es im Mittelohr im Innern der Plattenepithelpapille, bei der Tonsille am Boden der Krypte oder in einer Kryptennische zu einer konzentrischen Anhäufung der Hornlamellen und damit zur Bildung einer Perlgeschwulst.

Kausalgenetisch bildet - im Mittelohr wie in den Tonsillen - eine chronische Entzündung die Voraussetzung für die Entstehung eines Cholesteatoms. Infolge des anhaltenden Reizzustandes der chronischen Entzündung erfolgt im Mittelohr

a) die Bildung eines gefäßreichen lockeren Gewebes, eines Granulationsgewebes, zur Heranbildung einer für die Ernährung der Matrix notwendigen Perimatrix,
b) ein pathisch-papilläres Wachstum des Plattenepithels zur Matrix für das Cholesteatom.

In der Gaumenmandel bedingt die chronische Entzündung

a) im lymphatischen Stroma eine verminderte Zahl von nur halb ausdifferenzierten Follikeln und eine Gefäßneubildung, so daß es die für die Matrix notwendigen Ernährungsverhältnisse bietet und damit zur Perimatrix wird,
b) die Metaplasie des geschichteten unverhornten Kryptenepithels zu geschichtetem verhornten Plattenepithel, aus der sich die Matrix für das Tonsillencholesteatom ergibt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Beobachtung von DIETRICH (1926), die Cholesteatomentstehung in den Tonsillen betreffend, sollte in dieser Arbeit nachgeprüft und pathogenetisch gedeutet werden. Als Untersuchungsmaterial dienten 395 histologische Tonsillenpräparate von 193 Kindern, die wegen chronischer Tonsillitis operativ behandelt wurden.

Cholesteatome ergaben sich in 10,66 %. 83 % der Patienten waren Geschwister, dabei zeigten sich ganz unerwarteterweise nur in 7 % bei einem und in 2 % bei beiden Geschwistern Cholesteatome. Demnach ist ein Erbmoment bei der Cholesteatomentstehung nicht zu erkennen.

Pathologisch-anatomisch entsprechen die Tonsillencholesteatome denen im Mittelohr. Die Ausnahme besteht in der Herkunft des geschichteten Plattenepithels, das die Matrix bildet. Eigene Beobachtungen lassen an den Tonsillencholesteatomen zunächst zwei Formen des Kryptenepithels erkennen

A. eine Epithelmetaplasie m i t Retikulierung
B. eine Epithelmetaplasie o h n e Retikulierung, zum Teil ohne, zum Teil mit Verhornung.

Infolge der exzentrischen Druckwirkung durch die ständig sich vergrößernde Perlgeschwulst stellen sich umschriebene Drucknekrosen am Plattenepithel ein, wodurch die Hornmassen der Perlgeschwulst unter Umständen direkt mit dem lymphatischen Stroma in Kontakt treten.

Im Hinblick auf die allgemeine Pathogenese wird die Epithelmetaplasie in den Tonsillen auf die chronische Entzündung zurückgeführt. Verhornt dann das metaplastische Kryptenepithel und werden die Hornlamellen, die sich ständig heranbilden, am Ort ihrer Entstehung verhalten, so entwickelt sich eine Perlgeschwulst.
Unsere Beobachtungen bestätigen die Auffassung von DIETRICH, wonach die Cholesteatomentstehung in den Tonsillen auf chronisch-entzündlicher Ursache beruht.

LITERATURVERZEICHNIS

ALBRECHT, W.	Zur Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms Acta otolaryng. (Stockholm) 15, 375 (1931)
Ders.	Zur Cholesteatomgenese Zschr. HNO-Hk. 32, 517 (1933)
Ders.	Lehrbuch der Krankheiten des Ohres und der Luftwege, Jena Fischer 1952
BOENNINGHAUS, H.	Über den Retikulierungsvorgang am Epithel der Tonsillen und die dabei auftretenden Veränderungen der Gitterfaserstruktur. Jena Fischer 1955
BOLCK, F.	Der Verdauungstrakt in: Büchner-Letterer-Roulet Handbuch der allg. Pathol. Bd. III, 60, 85
BORST, M.	Das pathologische Wachstum Aschoff: Pathol. Anatomie S. 619 (1923)
Ders.	Cholesteatoma Aschoff: Pathol. Histologie S. 374 (1926)
BRACK, W.	Über echte und falsche Metaplasie des Respirationstraktes Virchows Arch. path. Anat. 259, 79 (1926)
CRUVEILHIER, J.	Anatomie pathol. du corps humánis Planches Paris S. 41 (1828)
DIETRICH, A.	Entzündungen der Gaumenmandeln Münch. med. Wschr. 41, S. 1449 (1922)
Ders.	Pathologisch-anatomische Einteilung der chronischen Tonsillitis Zschr. HNO-Hk. 3, 403 (1922)

DIETRICH, A. — Pathologisch-anatomisches Bild der chronischen Tonsillitis
Zschr. HNO-Hk. 4, 429 (1923)

Ders. — Pathologisch-anatomische Diagnose der chronischen Entzündung am Beispiel der chronischen Tonsillitis
Zbl. Pathol. Bd. 33, Ergh. S. 131 (1923)

Ders. — Rachen und Tonsillen
Hdb. der Pathol. Anatomie, Henke-Lubarsch IV/1 (1926)

Ders. — Grundriß der allgemeinen Pathologie
Hirzel Leipzig 1927

Ders. — Veränderungen der Gewebsform (Metaplasie)
Allg. Pathol. Bd. 1, 193 (1948)

DÖDERLEIN, W. — Histologische Studie über die Cholesteatombildung
Zschr. HNO-Hk. 26, 521 (1930)

EIGLER, G. — Cholesteatomeiterungen
HNO-Wegweiser 2, 281 (1951)

FIORETTI, A. — Gaumenmandel
Thieme Stuttgart (1961)

FISCHER-WASELS — Metaplasie und Gewebsmißbildungen
Hdb. normale + pathol. Physiologie
Bd. XIV/2, S. 1211 Berlin (1927)

FOERSTER, A. — Cholesteatomartige Cyste bei drei Wochen alter Frühgeburt
Virchows Arch. pathol. Anat. 214, 427

GICKELBERGER, H. — Über die Cholesteatome der Orbita
Klin. Mbl. Augenhk. 14, 206 Stuttgart (1949)

GIERKE, E. von — Störungen des Stoffwechsels
Pathol. Anatomie Aschoff S. 390 (1923)

HABERMANN, J. — Zur Entstehung der Cholesteatome des Mittelohrs
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.Hk. 27, 42 (1888)

HABERMANN, J. — Cholesteatomentstehung
in Schwartze, Hb. f. Ohrenhk. I, S. 226
Leipzig F.C.W. Vogel Verlag (1892)

Ders. — Zur Pathologie der chronischen Mittelohrentzündung
Arch. Ohr-Nas.Kehlk.Hk. IX, 89, 140 (1900)

HAIKE, A. — Zur Kenntnis des Cholesterins und seiner Derivate in den Pseudocholesteatomen des Ohres
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.Hk. 74, 72 (1909)

HERXHEIMER, G. — Gewebsmißbildungen
Schwalbes Morphologie der Mißbildungen
Teil 3, Jena (1913)

HODES, W. — Das Cholesteatom bei Kindern
Mschr. Ohrenheilkunde 98, 97 (1964)

HOTTINGER, A. — Die Anginen
Hdb.der Inneren Medizin I + 1 S. 1202
Bergmann-Frey-Schwiegk, Springer (1952)

KASSAY, D. u. A.SANDOR — The Crypt System of the Palatine Tonsils
Riv. of Res., Lankenau Hosp., Philadelphia
Arch. Otolaryng. (Chikago) 75, 144 (1962)

KONSCHEGG, E. — Zur Epithelmetaplasie
Virch. Arch. path. Anat. 259, 89 (1925)

KRIEG, H. — Über das geschichtete Plattenepithel
W. Roux' Arch. 100, 488 (1924)
(= Arch. mikrosk. Anatomie)

LANGE, H. — Zur Pathologie der Mittelohrcholesteatome
Klin. Wschr. 4, 16, 787 (1925)

Ders. — Über die Entstehung der Mittelohrcholesteatome
Zschr. HNO-Hk. 11, 250 (1925)

Ders. — Das Cholesteatom des Mittelohres
Klin. Wschr. II, 1350 (1936)

Ders. — Zur Frage der Cholesteatomentstehung
HNO-Wegweiser, 2, 367 (1950)

LEONARDELLI, G.B. Die cytologische Prüfung des Krypteninhalts bei den chronischen, einfachen und herdbildenden Mandelentzündungen
Arch. Ital. Otol. 62, 235 (1951)

Ders. Verhalten des Epitheliums der Tonsillarkrypten zur lympho-leukocytären Infiltration
O.R.L. Ital. 20, 437 (1952)

LINZBACH, J. Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums
Hdb. Allg. Pathol. IV/1, 280
Büchner-Letterer-Roulet

LETTERER, E. Metaplasie
Lehrbuch der allg. Pathol. S. 532 (1959)

LUBARSCH, O. Einiges zur Metaplasiefrage
Verh. Dtsch. Ges. Path. 10, 128 (1906)

LUST, F. Erkrankungen des Rachens und des Nasen-Rachenraumes
Hdb. der Kinderhk. Pfaundler-Schlossmann
Bd. III, 52 (1931)

MANASSE, P. Handbuch der Pathologischen Anatomie des menschlichen Ohres
J.F.Bergmann, Wiesbaden S. 64, 96 (1917)

MASSHOFF, W. Die physiologische Regeneration
Hdb. d. allg. Pathol. IV/1 S. 441, 449 (1955)

MOLLIER, Die lymphoepithelialen Organe
Sitzungsbericht der Ges. f. Morphologie
München (1912)

MÖLLENDORF, W. von Handbuch der mikroskopischen Anatomie
II/1, III (1930)

MORERA, H. Kolloquium über die Pathologie der Tonsille.
Struktur der Tonsille und pathologische Histologie der erkrankten Tonsille
Rev.esp.Oto-neuro-oftal. 21, 243 (1962)

MÜLLER, J. Über den feineren Bau der krankhaften Geschwülste
Berlin, 1838 S. 50

NAUMANN, H.H. Banale Entzündungen der Nase und ihrer Nebenhöhlen
Hdb. HNO I S. 84, 197 (1957)

PARKINSON, R.H. Tonsil and Allied Problems
Mac Mulland Company, New York 1951

PELLER, S. Über die Funktion der Tonsillen
Zschr. Konstit. Lehre, Berlin 17, 604 (1933)

Ders. Zur Physiologie und Physiopathologie der Tonsillen
Wien. med. Wschr. I, 182 (1935)

Ders. Zum Problem der Tonsillen
Zschr. Ohr.Hk. 1934, 417

PIRRO, A.F. Extrait d.Compt. d. l'Assoziation
d.Anatomistes Réunion, Paris 1955

RICCARBONA, A. Zur Pathogenese der chronischen Mittelohrentzündung
Zschr. Ohr.K.Wien 83, 367 (1949)

SCHRIDDE, H. Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen.
Jena 1909

SCHUMACHER, S. Histologie der Luftwege und der Mundhöhle
in: Denker-Kahler, Hdb. d.HNO 1, 339 (1925)

SCHWARZ, M. Tonsillen. Beurteilung und Behandlung
Rundschau, Jahreskurse ärztl. Fortb. (München)
Heft XI, 1935

Ders. Die Schleimhäute des Ohres und der Luftwege
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg
1949

Ders. Form und Funktion der Tonsillen I
Zschr. Laryng. 32, 11 (1953)

Ders. Form und Funktion der Tonsillen II
Zschr. Laryng. 32, 403 (1953)

SCHWARZ, M. Chronische Tonsillitis
Dtsch. med. Wschr. 83, 11 S. 411 (1958)

Ders. Ein typisch-pathisches Wachstum des Plattenepithels als Ursache der Cholesteatomentwicklung
Arch. Ohr.-Nas.Kehlk.Hk. 181, 18 (1962)

Ders. Das Ohrcholesteatom
Zschr. Laryng. 41, 83 (1962)

Ders. Entstehung und Verlaufsform des Mittelohrcholesteatoms, Einteilung und Nomenklatur
Zschr. Laryng. 41, 518 (1962)

STEURER, O. Über das Cholesteatom des Mittelohres
HNO Band 3, 219 (1952)

STÖHR, Ph. Über Mandeln und Balgdrüsen
Virchows Arch. path. Anat. 97, 211 (1884)

Ders. Die Mandeln
Korresp. bl. Schweiz. Ärzte 2 (1890)

STÖHR, Ph. jr. Lehrbuch der Histologie
Springer Verl. Berlin S. 30, 315 (1951)

THIES, E. Läßt sich eine lacunäre Form der Tonsillitis acuta von einer follikulären unterscheiden
Dissertation aus der HNO-Klinik Tübg. 1962

TRÖLTSCH, von Anatomische Beiträge zur Lehre von der Ohreneiterung
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.Hk. IV, 97 (1869)

UFFENORDE, W. Beitrag zur Genese des sekundären Cholesteatoms.
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.Hk. 84, 137 (1911)

VAUPEL, H. Histologische Studien zur Entwicklung der Gaumenmandel mit besonderer Berücksichtigung des Epithels
Zschr. Laryng. 29, 378 (1950)

VIRCHOW, R. Über Perlgeschwülste
Virchows Arch. path. Anat. VIII, 371 (1855)

VOSS, O. Zur Physiologie der Tonsillen
Klin. Wschr. 1929, 1089

Ders. Untersuchungen zur Physiologie der Tonsillen
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. Hk. 121, 1 (1929)
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. Hk. 124, 248 (1930)

Lebenslauf

Am 9.April 1939 wurde ich, Margarete Höpfner, als Tochter des Angestellten Erich Höpfner und dessen Ehefrau Margarete Höpfner geb. Fischer in Altenburg/Thür. geboren.

Im Sommer 1957 erhielt ich an der Oberschule meiner Heimatstadt das Reifezeugnis. Nach fünf Semestern Medizinstudiums an der Humboldt-Universität Berlin und bestandenem Physikum im Februar 1960, belegte ich sechs klinische Semester an der Universität Tübingen. Im Dezember 1963 bestand ich hier das medizinische Staatsexamen mit dem Urteil "gut".

An den Krankenhäusern in Isny/Allgäu und in Wolfratshausen/Oberbayern leistete ich meine chirurgische und gynäkologische Medizinalassistentenzeit. Seit Februar 1965 bin ich als Medizinalassistentin an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Tübingen tätig.